

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
21 de Diciembre de 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 00/76549 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 47/44, 31/495, 31/165, 31/70
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00206
- (22) Fecha de presentación internacional:
8 de Junio de 2000 (08.06.2000)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P 9901281 10 de Junio de 1999 (10.06.1999) ES
- (71) Solicitante: LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gall, 30-36, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).
- (72) Inventores: ROIG CARRERAS, Manel; Avenida Principe de Asturias, 11, E-08012 Barcelona (ES). TUBAU ARIÑO, Pere; Calle Garcia Nieto, 2, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (ES). JULVE RUBIO, Jordi; Calle Compositor Mestres, 8, E-08758 Cervello (ES).
- (74) Mandatario: FERREGÜELA COLON, Eduardo; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).
- (84) Estados designados (*regional*): patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF BITTER HYDROLYSIS-SUSCEPTIBLE ACTIVE SUBSTANCES

(54) Título: COMPOSICION FARMACEUTICA LIQUIDA PARA LA ADMINISTRACION ORAL DE PRINCIPIOS ACTIVOS AMARGOS Y SUSCEPTIBLES DE HIDROLISIS

(57) Abstract: Every 100 ml of the composition contains 3-15 g active substance; 0.01-0.3 g preservative (sorbic acid, methyl p-hydroxybenzoate); a sufficient amount for 100 ml of an oily edible medium formed by short or medium chain (caprylic, capric) acid triglycerides; a sufficient amount of (sodium saccharine, sodium cyclamate, ammonium glycyrrhinate) sweetener and optionally an appropriate amount of flavoring agent (walnut, condensed milk, coconut, banana); 0.5-2 g soja lectin; 0.1-5 g cellulose-derived (N-ethylcellulose) thickener and 0.05-1 g polysorbate type surface active agent. The composition optionally includes 0.5-5 g manitol and 1-5 g sodium bicarbonate. The composition is useful for the administration of bitter active substances (ciprofloxacin, paracetamol, erythromycin, etc.) to children, the elderly and little motivated patients, said composition being stable and easy to digest and having a bearable taste.

(57) Resumen: Por cada 100 ml comprende: 3-15 g de principio activo; 0,01-0,3 g de conservante (ácido sórbico, p-hidroxibenzoato de metilo); la cantidad suficiente para 100 ml de un vehículo oleoso comestible formado por triglicéridos de ácidos de cadena corta o media (caprílico, cáprico); una cantidad adecuada de edulcorante (sacarina sódica, ciclamato sódico, glicirrinato amónico), acompañada opcionalmente de una cantidad adecuada de aromatizante (nuez, leche condensada, coco, plátano); 0,5-2 g de lecitina de soja; 0,1-5 g de un espesante de tipo derivado de celulosa (N-etilcelulosa); y 0,05-1 g de un tensioactivo de tipo polisorbato. Opcionalmente comprende 0,5-5 g de manitol y 1-5 g de bicarbonato sódico. Es útil para administrar principios activos amargos (ciprofloxacino, paracetamol, eritromicina, etc) a niños, ancianos y pacientes poco motivados, resultando estable, fácil de ingerir, y de sabor soportable.

WO 00/76549 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA PARA LA
ADMINISTRACIÓN ORAL DE PRINCIPIOS ACTIVOS AMARGOS Y
SUSCEPTIBLES DE HIDRÓLISIS

5 La presente invención se refiere al sector de la
técnica de las composiciones o formulaciones farma-
céuticas o galénicas, en particular, para la
administración oral -no de tipo extemporáneo, sino de
tipo pronto uso- de principios activos farmacéuticos
10 que tienen sabor amargo o desagradable, y que no pue-
den estar largo tiempo en contacto con agua por ser
susceptibles de descomposición mediante hidrólisis.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15 En la moderna terapéutica son más deseables las
formas de administración oral que las formas de
administración parenteral o rectal, entre otras
razones porque suelen suscitar menor rechazo en los
pacientes. Entre las formas orales, las formas
20 sólidas (comprimidos, cápsulas, grageas, etc) son las
más comunes; pero frecuentemente su ingestión resulta
problemática para pacientes que tienen poca
motivación o dificultades para tragar. Típicamente,
entre dichos pacientes se encuentran los niños, los
25 ancianos y los afectados por minusvalías o dolores
agudos. En estos casos, las formas orales líquidas,
en particular las de de tipo pronto uso (jarabes,
elixires, gotas, etc), resultan especialmente
deseables.

30

Pero las formas orales líquidas encuentran problemas
cuando el principio activo tiene un sabor desagrada-

ble y/o tiene inestabilidad a largo plazo en contacto con agua. Además, es importante que el aspecto exterior de la composición sea homogéneo, por lo que los vehículos principales de la composición han de ser
5 capaces de solubilizar o suspender a todos los componentes. Así, el enmascaramiento del sabor, la estabilidad y la buena solubilización o suspensión en las formas farmacéuticas orales y líquidas, son problemas técnicos a los que actualmente se destinan importantes
10 esfuerzos de investigación y desarrollo.

Entre las formulaciones líquidas propuestas en la técnica para enmascarar el sabor de principios activos amargos, se encuentran las suspensiones que con-
15 llevan gran cantidad de sacarosa y algunos ingredientes propios de comprimidos (almidón, lactosa, estearato de magnesio, etc); pero estas suspensiones suelen ser desagradables y se han de administrar mediante sondas gástricas o
20 nasogástricas. En la solicitud WO 9534276 se propone el uso de propilenglicol y sorbitol para enmascarar el mal sabor de algunos principios activos amargos, como el timol. Para enmascarar el mal sabor de otros principios activos, como la gabapentin y la tacrine,
25 en la solicitud WO 9214443-A1 se proponen emulsiones aceite-en-agua de microesferas conteniendo el principio activo. Pero las composiciones citadas contienen agua por lo que, aunque resultan útiles para suspensiones extemporáneas, no son apropiadas para suspensiones pronto uso de principios activos susceptibles
30 de descomponerse por hidrólisis. En la solicitud ES 2105970-A1 se propone enmascarar el mal sabor del ciprofloxacino mediante la adición de grandes cantida-

des (un 15 %) de polvo de cacao, lo que conlleva los problemas y limitaciones propias de la ingestión de chocolate. En resumen, pues, todavía no se ha resuelto satisfactoriamente el problema de administración oral, en forma líquida, de principios activos amargos y susceptibles de hidrólisis.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve los problemas antes mencionados, proporcionando una nueva composición farmacéutica líquida, no acuosa, para administración oral del tipo pronto uso, estable y con características organolépticas mejoradas, que, por cada 100 ml, aproximadamente comprende:

- entre 3 y 15 g de principio activo;
- entre 0,01 y 0,3 g de conservante seleccionado entre el grupo formado por p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido sórbico y sus mezclas;
- la cantidad suficiente para 100 ml de un vehículo oleoso comestible formado por triglicéridos de ácidos de cadena corta o media;
- una cantidad adecuada de edulcorante, opcionalmente acompañada de una cantidad adecuada de aromatizante;
- entre 0,5 y 2 g de lecitina de soja;
- entre 0,1 y 5 g de un espesante de tipo derivado de celulosa; y
- entre 0,05 y 1 g de un tensioactivo de tipo polisorbato.

La presencia de lecitina, incorporada según se ilus-

tra en los ejemplos, permite un primer enmascaramiento del sabor del principio activo, pero al mismo tiempo actúa como antiaglomerante, facilitando la re-dispersión, y como emulgente, mejorando la velocidad de disolución del principio activo y, por tanto, su biodisponibilidad.

El derivado de celulosa aporta la viscosidad adecuada para evitar una sedimentación rápida de los polvos incorporados, pero al mismo tiempo contribuye a enmascarar de manera muy eficaz el sabor del principio activo, aportando además una textura agradable e idónea para este tipo de suspensión. La tecnología especial para su incorporación, ilustrada en los ejemplos, resulta importante para lograr su eficacia. En una realización preferida de la invención, el espesante derivado de celulosa es la N-etilcelulosa.

El tensioactivo de tipo polisorbato favorece la velocidad de disolución de la composición y, como consecuencia, la biodisponibilidad del principio activo. En una realización preferida, el tensioactivo de tipo polisorbato se selecciona entre polisorbato-20, polisorbato-80 y sus mezclas.

El vehículo oleoso comestible formado por los triglicéridos de ácidos de cadena corta o media, con un contenido en agua menor del 0,5%, permite dispersar la cantidad relativamente alta de principio activo, evitando al mismo tiempo los fenómenos de hidrólisis que tienen lugar en las suspensiones acuosas. En una realización preferida de la invención, el vehículo oleoso comestible formado por triglicéridos de cadena corta o media está

corta o media está constituido sustancialmente por triglicéridos de ácido caprílico, de ácido cáprico o de sus mezclas. El conservante garantiza la estabilidad físico-química y evita la contaminación microbio-
5 lógica de la composición.

- La presencia del edulcorante, acompañada opcionalmente por el aromatizante, remata el enmascaramiento del sabor repugnante del principio activo, de forma que
10 resulta perfectamente soportable al paladar. En una realización preferida de la invención la cantidad adecuada de edulcorante se selecciona entre: 0,01-0,2 g de sacarina sódica, 0,1-5 g de ciclamato sódico, 0,1-2 g de glicirriniato amónico y sus mezclas. En
15 una realización particular, la cantidad adecuada de aromatizante se selecciona entre 0,1 y 1,0 g de uno o varios de los siguientes aromas: nuez, leche condensada, coco y plátano.
- 20 En una realización particularmente preferida, la composición contiene además 0,5-5 g de manitol, que aparentemente ayuda a la solubilidad de la composición en el estómago.
- 25 En otra realización particularmente preferida, la composición contiene además 1-5 g de bicarbonato sódico que, al reaccionar con el medio ácido del estómago y formar dióxido de carbono, ocasiona una efervescencia que facilita la liberación del principio
30 activo y su posterior disolución.

En realizaciones preferidas de la presente invención, ilustradas en los ejemplos adjuntos, el principio activo se selecciona del grupo formado por

tivo se selecciona del grupo formado por ciprofloxacino, paracetamol y eritromicina. Es especialmente preferida la composición con ciprofloxacino.

5

Las composiciones de la presente invención resultan sorprendentemente estables durante largos períodos de tiempo, lo que permite que sean utilizables como suspensión para administración del tipo pronto uso, cuyas ventajas respecto a la administración extemporánea son bien conocidas.

10

La suspensión oleosa de la invención tiene buena biodisponibilidad del principio activo, lo que se traduce en gran eficacia al poco tiempo de su administración. Como el sabor resulta aceptable, su administración resulta ventajosa respecto las conocidas formas sólidas, especialmente para niños, ancianos y pacientes poco motivados.

20

EXPOSICIÓN DETALLADA DE UN MODO DE REALIZACIÓN

Los siguientes ejemplos ilustran la invención para el caso particular de tres principios activos de sabor desagradable: el ciprofloxacino, el paracetamol y la eritromicina. La cantidad final de agua en todas las composiciones es menor del 0,5%.

25

Ejemplo 1: Procedimiento general de preparación de las composiciones líquidas

30

Para preparar la cantidad total de 100 ml de suspensión, se siguen las siguientes operaciones:

- a) Recubrimiento del principio activo amargo (entre 3 y 15 g) con una solución concentrada de lecitina (de 0,5 a 2 g de residuo seco).
- 5 b) Secado (entre 35°C y 45°C) y granulación.
- c) Pulverización del granulado obtenido en (b), hasta un tamaño de partícula entre 150 y 250 micras.
- 10 d) Recubrimiento del polvo obtenido en (c) con manitol (0,1-0,5 g) y polisorbato 20, polisorbato 80 o sus mezclas (0,1-0,5 g).
- e) Secado (entre 35°C y 45°C) y granulación.
- 15 f) Pulverización del granulado obtenido en (e), hasta un tamaño de partícula entre 100 y 150 micras.
- g) Incorporación, mediante agitación continua, de la
- 20 N-etilcelulosa (1 a 5 g), a una parte sustancial del volumen total de mezcla de triglicéridos de ácidos de cadena corta o media, calentando previamente a algo más de 100°C.
- 25 h) Enfriamiento hasta 35-40°C de la mezcla obtenida en (g), e incorporación a la misma, con agitación continua, del polvo obtenido en (f).
- i) Incorporación opcional a la mezcla, con agitación
- 30 continua, del bicarbonato sódico (1-5 g).
- j) Incorporación a la mezcla, con agitación continua, del conservante (ácido sórbico, p-hidroxibenzoato de

metilo o etilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno; 0,1- 0,8 g).

k) Reposo (p.ej. 10-18 h).

5

l) Incorporación a la mezcla, con agitación continua, del edulcorante (ciclamato sódico, sacarina sódica, glicirricinato amónico, etc.; 0,1-5 g).

10 m) Incorporación a la mezcla, con agitación continua, del aromatizante (aroma de nuez, aroma de leche condensada, aroma de coco, aroma de plátano, etc; 0,1-0,5 g).

15 n) Incorporación a la mezcla, con agitación continua, del volumen restante de triglicéridos de ácido de cadena corta o media para completar los 100 ml de suspensión.

20 Ejemplo 2: Composición líquida de ciprofloxacino con sabor a leche y nuez

25 Siguiendo la técnica general descrita en el Ejemplo 1, se prepararon varias suspensiones de ciprofloxacino con las composiciones indicadas (cantidades en gramos por cada 100 ml), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

	Ciprofloxacino	5-15
30	Lecitina de soja	0,5-2,0
	Manitol	0,5-5,0
	Polisorbato 20	0,05-1,0
	Etilcelulosa N-50	0,1-5,0

	Glicirricinato amónico	0,1-2,0
	Ciclamato sódico	0,1-5,0
	Sacarina sódica	0,01-0,2
	Ácido sórbico	0,01-0,3
5	Aroma de nuez	0,1-0,5
	Aroma de leche condensada	0,1-0,5
	Bicarbonato sódico	1-5
	Triglicéridos cadena media (Estasan®3775) c.s.p.	100 ml

10

Ejemplo 3: Composición líquida de ciprofloxacino con sabor a plátano

15 Siguiendo la técnica general descrita en el Ejemplo 1, se prepararon varias suspensiones de ciprofloxacino con las composiciones indicadas (cantidades en gramos por cada 100 ml), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

	Ciprofloxacino	5-15
20	Lecitina de soja	0,5-2,0
	Polisorbato 80	0,05-1,0
	Etilcelulosa N-30	0,1-5,0
	Glicirricinato amónico	0,1-2,0
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,01-0,3
25	Aroma de plátano	0,1-0,5
	Triglicéridos cadena media (Estasan®3775) c.s.p.	100 ml

30 Ejemplo 4: Composición líquida de paracetamol con sabor a plátano

Siguiendo la técnica general descrita en el Ejemplo 1, se prepararon varias suspensiones de paracetamol

con las composiciones indicadas (cantidades en gramos por cada 100 ml), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

5	Paracetamol	5-10
	Lecitina de soja	0,5-2,0
	Manitol	0,5-2,0
	Polisorbato 20	0,05-1,0
	Etilcelulosa N-50	0,1-5,0
10	Ciclamato sódico	0,1-5,0
	Ácido sórbico	0,01-0,3
	Aroma de plátano	0,1-0,5
	Triglicéridos cadena media (Estasan®3775) c.s.p. 100 ml	

15

Ejemplo 5: Composición líquida de eritromicina con sabor a leche

20 Siguiendo la técnica general descrita en el Ejemplo 1, se prepararon varias suspensiones de eritromicina con las composiciones indicadas (cantidades en gramos por cada 100 ml), que obtuvieron buena aceptación organoléptica en ensayos con voluntarios sanos:

25	Eritromicina	3-6
	Lecitina de soja	0,5-2,0
	Polisorbato 80	0,05-1,0
	Etilcelulosa N-50	0,1-5,0
	Ciclamato sódico	0,1-5,0
30	Ácido sórbico	0,01-0,3
	Aroma de leche condensada	0,1-0,5
	Bicarbonato sódico	1-5
	Triglicéridos cadena media (Estasan®3775) c.s.p. 100 ml	

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida, no acuosa, para administración oral del tipo pronto uso, estable y
5 con características organolépticas mejoradas, que, por cada 100 ml, comprende: entre 3 y 15 g de principio activo; entre 0,01 y 0,3 g de conservante seleccionado entre el grupo formado por p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de
10 etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido sórbico, y sus mezclas; entre 0,5 y 2 g de lecitina de soja; entre 0,1 y 5 g de un espesante de tipo derivado de celulosa; entre 0,05 y 1 g de un tensioactivo de tipo
15 polisorbato; una cantidad adecuada de edulcorante, acompañada opcionalmente de una cantidad adecuada de aromatizante; y la cantidad suficiente para 100 ml de un vehículo oleoso comestible formado por triglicéridos de ácidos de cadena corta o media.
- 20
2. Composición según la reivindicación 1, donde el espesante derivado de celulosa es N-etilcelulosa.
3. Composición según cualquiera de las reivin-
25 dicaciones anteriores, donde el tensioactivo de tipo polisorbato se selecciona entre polisorbato-20, polisorbato-80, y sus mezclas.
4. Composición según cualquiera de las reivin-
30 dicaciones anteriores, donde el vehículo oleoso comestible formado por triglicéridos de cadena corta o media está constituido sustancialmente por triglicéridos de ácido caprílico, de ácido cáprico, o de

sus mezclas.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad adecuada de edulcorante se selecciona entre: 0,01-0,2 g de sacarina sódica, 0,1-5 g de ciclamato sódico, 0,1-2 g de glicirriniato amónico, y sus mezclas.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad adecuada de aromatizante se selecciona entre 0,1 y 1,0 g de uno o varios de los siguientes aromas: nuez, leche condensada, coco y plátano.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende 0,5-5 g de manitol.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende 1-5 g de bicarbonato sódico.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio activo se selecciona del grupo formado por ciprofloxacino, paracetamol y eritromicina.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio activo es ciprofloxacino.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 00/00206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K 47/44, 31/495, 31/165, 31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9204893 A (SMITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 2 April 1992 (02.04.92) ; the whole document.	1-10
Y	EP 750849 A (KAO CORPORATION) 2 January 1997 (02.01.97) ; Page 1, line 55 – page 5, line 40, tables 1 and 2, examples.	1-10
Y	ES 2105970 B (LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.) 16 October 1997 (16.10.97) ; the whole document.	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 2000 (31.07.00)

Date of mailing of the international search report

18 August 2000 (18.08.00)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 00/00206

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9204893 A	02.04.1992	AU 85465/91 A EP 548238 A JP 6501003 T NZ 239784 A PT 98975 A ZA 9107310 A	15.04.1992 30.06.1993 27.01.1994 26.05.1994 31.07.1992 28.10.1992
EP 750849 A	02.01.1997	CN 1145810 A JP 750849 A	26.03.1997 02.01.1997
ES 2105970 B	16.10.1997	NINE	NINE

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 00/00206

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 47/44, 31/495, 31/165, 31/70

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	WO 9204893 A (SMITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 02.04.1992; todo el documento.	1-10
Y	EP 750849 A (KAO CORPORATION) 02.01.1997; página 1, línea 55-página 5, línea 40; tablas 1 y 2; ejemplos.	1-10
Y	ES 2105970 B (LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.) 16.10.1997; todo el documento.	1-10

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 31 Julio 2000 (31.07.2000)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

18 AGO 2000 18. 08. 00

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
N. VERA GUTIÉRREZ

n° de teléfono + 34 91 349 5475

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 00/00206

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9204893 A	02.04.1992	AU 85465/91 A EP 548238 A JP 6501003 T NZ 239784 A PT 98975 A ZA 9107310 A	15.04.1992 30.06.1993 27.01.1994 26.05.1994 31.07.1992 28.10.1992
EP 750849 A	02.01.1997	CN 1145810 A JP 750849 A	26.03.1997 02.01.1997
ES 2105970 B	16.10.1997	NINGUNO	NINGUNO

THIS PAGE BLANK (USPTO)